

Методы коррекции микробиома кожи и предотвращения бактериальных заболеваний с использованием косметических средств на основе пробиотиков (систематический обзор предметного поля)

М. С. Каночкина, Е. Р. Вольнова, К. В. Бакаева

Российский Биотехнологический
Университет (РОСБИОТЕХ), Москва,
Россия

Корреспонденция:
Каночкина Мария Сергеевна,
Российский биотехнологический
университет (РОСБИОТЕХ),
125080, Россия, г. Москва,
Волоколамское шоссе, 11
E-mail: kanoch@yandex.ru

Конфликт интересов:
авторы сообщают об отсутствии
конфликта интересов.

Поступила: 21.09.2023

**Поступила после
рецензирования:** 30.11.2023

Принята: 27.12.2023

Copyright: © 2023 Авторы

АННОТАЦИЯ

Введение. Решение проблемы поддержания баланса, обеспечение защиты и восстановление микробиома кожи является острой необходимостью в связи с тем, что заболевания кожи и подкожной клетчатки занимают 4-е место по первичной заболеваемости среди всех болезней в Российской Федерации. Анализ российских и зарубежных публикаций, посвященных применению пробиотиков с целью профилактики и лечения различных кожных заболеваний, позволил выявить проблемное поле исследований – недостаточная степень изученности и систематизации информации, касающейся применения пробиотиков в составе лечебно-профилактических косметических средств.

Цель. Авторами была поставлена цель критически оценить перспективность применения косметических средств на основе пробиотических микроорганизмов при бактериальных заболеваниях кожи.

Материалы и методы. Для написания настоящего обзора использовались рецензируемые статьи, обзоры и книги, патенты, опубликованные в период с 2010 по 2022 год, на русском и английском языке. В исследуемую подборку источников вошли 126 публикаций, размещенных в отечественных и зарубежных базах данных, таких как Scopus, Web of Science, SciHub, PubMed, Google scholar, eLibrary и Киберлиника. При первичном анализе публикаций (анализ аннотаций) на предмет релевантности теме было отобрано 76 источников, которые в дальнейшем детально исследовали.

Результаты. Анализ источников позволил изучить и систематизировать информацию о природе и причинах возникновения атопического дерматита, себорейного дерматита, акне и розацеа, прийти к следующим выводам: на рынке представлены преимущественно зарубежные косметические средства с использованием метаболитов или лизатов пробиотических микроорганизмов, что не позволяет достигнуть желаемого устойчивого эффекта. В данной отрасли требуется импортозамещающие технологии получения активных компонентов косметических средств. Использование пробиотических микроорганизмов в составе местной косметической терапии является перспективным направлением, так как доказан положительный эффект пробиотических культур *S. thermophilus*, *V. filiformis*, *E. faecalis*, *L. plantarum*, *B. longum*, *S. hominis* и *L. johnsonii*. Показана корреляция между улучшением течения заболеваний от дозы и схем применения пробиотических препаратов.

Выводы. Дальнейшие направления исследований включают скрининг пробиотических микроорганизмов, наиболее подходящих для лечения и профилактики вышеописанных заболеваний, разработку основы косметического средства, позволяющего сохранять пробиотические микроорганизмы в жизнеспособном состоянии, разработка технологических решений производства и хранения инновационных косметических средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

микробиом кожи, стафилококки, пробиотики, косметическое средство, защитный механизм кожи, микрофлора

Для цитирования: Каночкина, М. С., Вольнова, Е. Р., & Бакаева, К. В. (2023). Методы коррекции микробиома кожи и предотвращения бактериальных заболеваний с использованием косметических средств на основе пробиотиков (систематический обзор предметного поля). *Health, Food & Biotechnology*, 5(4), 38–52. <https://doi.org/10.36107/hfb.2023.i4.s180>



<https://doi.org/10.36107/hfb.2023.i4.s180>

Methods for Correcting the Skin Microbiome and Preventing Bacterial Diseases Using Cosmetic Products Based on Probiotics (Systematic Scoping Review)

Maria S.Kanochkina, Ekanerina R. Volnova, Karina V. Bakaeva

Russian Biotechnological University
(BIOTECH University), Moscow, Russia

Correspondence:

Maria S.Kanochkina,
Russian Biotechnological University,
11, Volokolamskoe highway, Moscow,
125080, Russia
E-mail: kanoch@yandex.ru

Declaration of competing interest:
none declared.

Received: 21.09.2023

Received in revised form: 30.11.2023

Accepted: 27.12.2023

Copyright: © 2023 The Authors

ABSTRACT

Introduction. Solving the problem of maintaining balance, ensuring the protection and restoration of the skin microbiome is an urgent need due to the fact that diseases of the skin and subcutaneous tissue occupy the 4th place in primary morbidity among all diseases in the Russian Federation. An analysis of Russian and foreign publications devoted to the use of probiotics for the prevention and treatment of various skin diseases has revealed a problematic field of research – an insufficient degree of knowledge and systematization of information related to the use of probiotics in the composition of therapeutic and preventive cosmetics.

Purpose. The authors set a goal to critically evaluate the prospects of using cosmetics based on probiotic microorganisms in bacterial skin diseases. To write this review, we used peer-reviewed articles, reviews and books, patents published between 2010 and 2022, in Russian and English. The studied collection of sources includes 126 publications published in domestic and foreign databases such as Scopus, Web of Science, SciHub, PubMed, Google scholar, eLibrary and Cyberlinica. During the initial analysis of publications (annotation analysis), 76 sources were selected for relevance to the topic, which were further investigated in detail.

Results. The analysis of the sources allowed us to study and systematize information about the nature and causes of atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, acne and rosacea, to come to the following conclusions: mainly foreign cosmetics using metabolites or lysates of probiotic microorganisms are on the market, which does not allow achieving the desired sustainable effect. In this industry, import-substituting technologies for the production of active components of cosmetics are required. The use of probiotic microorganisms as part of local cosmetic therapy is a promising direction, as the positive effect of *S.thermophilus*, *V.filiformis*, *E.faecalis*, *L.plantarum*, *B.longum*, *S.hominis* and *L.johnsonii* has been proven. A correlation has been shown between the improvement of the course of diseases from the dose and the regimens of probiotic drugs.

Conclusion. Further research areas include screening of probiotic microorganisms that are most suitable for the treatment and prevention of the above-described diseases, developing the basis of a cosmetic product that allows you to keep probiotic microorganisms in a viable state, developing technological solutions for the production and storage of innovative cosmetics.

KEYWORDS

skin microbiome, Staphylococcus, probiotics, cosmetic product, skin defense mechanism, microflora



To cite: Kanochkina, M. S., Volnova, E. R., & Bakaeva, K. V. (2023). The use of phytoextracts to reduce oxidative stress of lipid fractions of animal origin. *Health, Food & Biotechnology*, 5(4), 38–52. <https://doi.org/10.36107/hfb.2023.i4.s180>

ВВЕДЕНИЕ

Человеческий организм населяют достаточно сложные и разнообразные микробные сообщества (Lee & Kim, 2022; Вольнова & Солдатова, 2018). В последнее время изучение микробиома кожи — это одно из ведущих направлений научных исследований в биологии, медицине, фармакологии и косметологии (Ушакова & Солдатова, 2017; Борисенко & Солдатова, 2018; Вольнова & Солдатова, 2018; Dréno, 2019; Coppola et al., 2022; Carmona-Cruz, Orozco-Covarrubias, & Sáez-de-Ocariz, 2022; Ghosh & Panda, 2023; Chen, Knight, & Gallo, 2023). Кожа заселена большим количеством разнообразных микроорганизмов, большинство из которых являются полезными, или безвредными, и, в частности, колонизируют роговой слой эпидермиса и придатки кожи, такие как потовые железы и волосяные фолликулы. Состав многочисленных видов микроорганизмов относительно стабилен в различные возрастные периоды жизни человека.

Однако кожные заболевания, такие как угревая сыпь (Kobayashi, 2015), экзема (Chng, 2016; Myles, 2016), псориаз (Wang, 2015) или перхоть, связаны с сильными и специфическими изменениями микробиома. Например, появление угревой сыпи связывают с дисбиозом микробиома кожи. Данное нарушение качественного и количественного состава микрофлоры, согласно научным исследованиям, вызвано специфической субпопуляцией кожных бактерий *Cutibacterium acnes* (Kobayashi, 2015; Fox et al., 2016; Barnard et al., 2016; Allhorn et al., 2016; Lomholt et al., 2017). Различные штаммы данного вида имеют разную степень связи с акне. Целенаправленная коррекция микробиома человека может стать потенциальной терапевтической стратегией для изучения и лечения заболеваний, а также открыть перспективы новых терапевтических подходов к кожным заболеваниям (He & Jia, 2022).

В этой связи целью данного исследования является критический теоретический анализ научной литературы для выявления зависимости возникновения, течения заболеваний кожи и подкожной клетчатки от состава микробиома кожи, а также оценка перспективности применения косметических средств на основе пробиотических микроорганизмов при соответствующих бактериальных заболеваниях. Для реализации цели нашего исследования поставлены следующие задачи:

1. На основании определенных в исследовании критериев включения и исключения осуществить поиск и отбор литературных источников для написания настоящего обзора.
2. Провести целенаправленную систематизацию данных отобранных источников с целью определения профиля бактериального сообщества микробиома кожи, создания табличных и графических материалов.

3. Определить взаимосвязь и корреляции между течением основных заболеваний кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации и изменением микробиома кожи, а также основные виды микроорганизмов с оказанным положительным эффектом и перспективные для включения в косметические средства в качестве активного компонента.
4. Сформулировать перспективные направления работы с пробиотическими микроорганизмами в ориентации на разработку и создание лечебно-профилактических косметических средств и/или лечебных косметических средств и схем их применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Для написания настоящего обзора использовались рецензируемые статьи, обзоры и книги, опубликованные в период с 2010 по 2023 год, на русском и английском языке. Некоторые работы, опубликованные до указанного периода, были также использованы в случаях их актуальности в настоящее время и/или за неимением других аналогичных исследований по определенному аспекту предметного поля настоящего обзора. Отобранные материалы ранжировали в зависимости от соответствия критериям включения в обзор: корреляция информации направлению настоящего исследования, наличие одного или нескольких ключевых слов и временной период с 2010 по 2023 годы. Критериями исключения были статьи, не связанные с лечебной и/или профилактической косметикой, а также статьи, предусматривающие использование условно-патогенных микроорганизмов.

Методы

Были отобраны источники по принципу ранжирования в соответствии с параметром «ключевые слова». В этой связи для целенаправленного поиска по базам текстов научных работ были выбраны ключевые слова первого и второго уровня. В данной работе ключевыми словами первого уровня определены: «пробиотики», «микробиом кожи», «стафилококки», «иммунитет», второго уровня — «косметическое средство», «защитный механизм кожи», «микрофлора». Эти ключевые слова использовались в различных комбинациях для поиска научных статей в отечественных и зарубежных базах данных, таких как Scopus, Web of Science, SciHub, PubMed, Google scholar, eLibrary и Киберлиника. Всего было отобрано 126 источников. На следующем этапе после анализа авторефератов, аннотаций статей были исключены источники, не соответствующие критериям включения. В подборку вошли 76 источник: 4 % опубликованных на русском языке.

Рисунок 1

Блок-схема, описывающая процесс выбора исследования, в соответствии с протоколом PRISMA



ке, 96 % — на английском. Для формирования обзорной статьи использовали методы обработки информации, в том числе цифровые. Основные положения настоящего обзора: микробиом кожи, бактериальные заболевания кожных покровов, методы коррекции кожных заболеваний, косметические средства с пробиотиками, безопасность применения пробиотиков в косметических средствах. Для обзора предметного поля проведенного исследования использовали протокол PRISMA (Тихонова & Шленская, 2021) и составлена схема Рисунок 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиом кожи

Появление «омических» технологий, включая секвенирование следующего поколения и масс-спектрометрию с высокой пропускной способностью и чувствительностью, обеспечило наиболее глубокое понимание микробиома кожи. В прошлом знания ученых ограничивались анализами, зависящими от выделяемой культуры и квалификации медицинского персонала. Однако по некоторым оценкам, можно культивировать менее 1 % от всех существующих микробных видов (He & Jia, 2022).

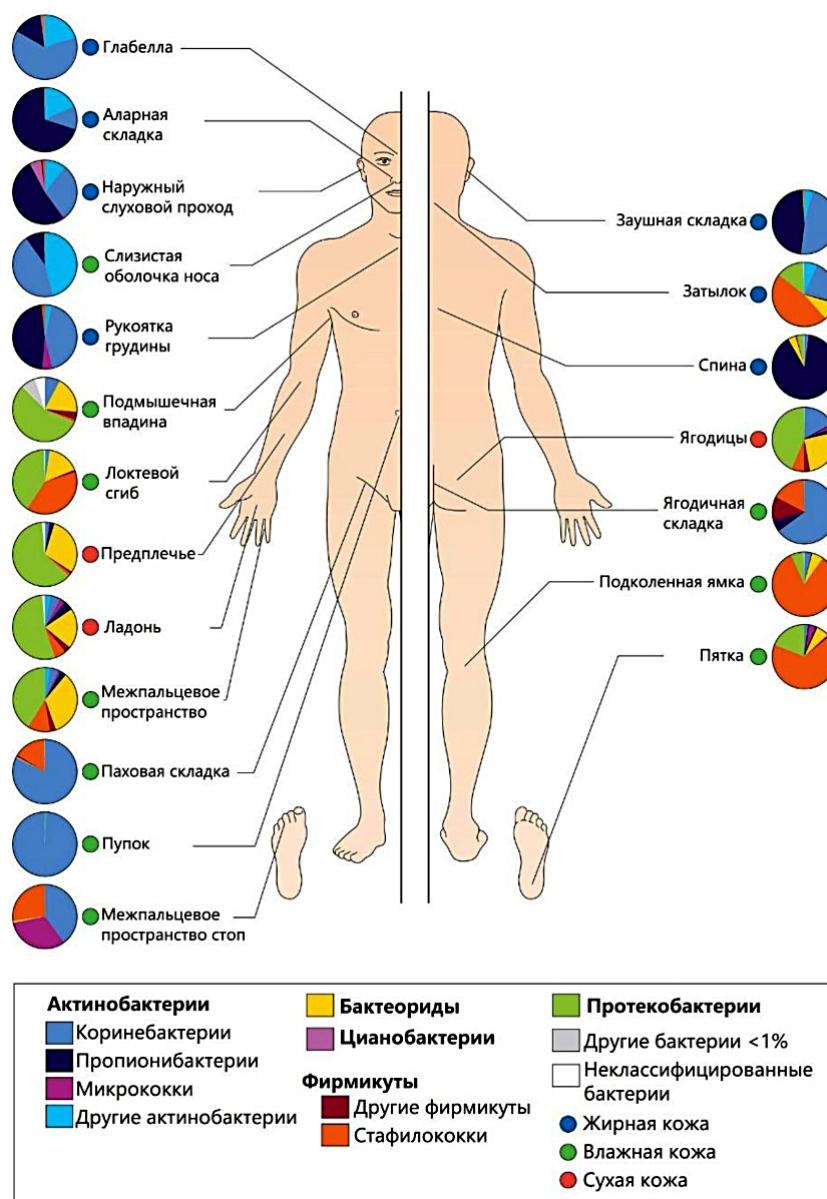
Кожа представляет собой крупнейший сложный орган в человеческом теле, который имеет многослойную структуру и на разных своих уровнях содержит представителей различных микроорганизмов: бактерий, грибов, дрожжей, археи, вирусов и даже клещей. Микробиота формируется у человека с момента рождения за счет

переноса флоры родовых путей или окружающей среды. В течение жизни кожная микрофлора претерпевает серьезные изменения, которые носят сугубо индивидуальный характер (Doré & Blottière, 2015; Perez, 2016). При этом ведущими факторами изменения микрофлоры признаны: возрастная группа; женский или мужской пол; генетические особенности индивида, влияющие на течение физико-химических процессов в теле, таких как влажность, pH, температура тела; состав противомикробных пептидов и липидов, уровень иммунитета в целом; также влияют — окружающая среда, наличие вредных привычек и образ жизни, частота использования косметических средств и их качество (Racine et al., 2020). При этом состав микрофлоры кожи на ее участках различен, что отражает Рисунок 2.

Микробиом кожи в основном составляют комменсальные и транзиторные бактерии. Транзиторные микроорганизмы включают в себя условно-патогенные микроорганизмы. Комменсалы считаются полезными и имеют решающее значение для выполнения кожным органом его иммунных функций, в том числе при помощи синтеза антимикробных пептидов, модуляции иммунной системы в целом, как врожденного, так и адаптивного характера. Кроме того, вышеуказанные представители микробиома осуществляют барьерные функции по защите от патогенных микроорганизмов, биохимических и физических агрессивных факторов (Takahashi & Gallo, 2017). При этом необходимо отметить, что в случае влияния неблагоприятных эндогенных или экзогенных факторов представители комменсальной группы могут

Рисунок 2

Примерный состав микробиома кожи в зависимости от местоположения (адаптировано из Racine et al., 2020)



приобретать значительную вирулентность (Takahashi & Gallo, 2017; Racine et al., 2020).

Дисбаланс в кожных покровах может привести к таким заболеваниям, как атопический дерматит, псориаз, розацеа, акне, гиперчувствительность немедленного и замедленного типа (Musthaq, Mazuy & Jakus, 2018; Paller et al., 2019). Научным подтверждением служат исследования наших зарубежных коллег, выявившие четкую корреляцию между увеличением количества жизнеспособных клеток *Staphylococcus aureus*, снижением микробного разнообразия и возникновением атопического дерматита (Williams, Nakatsuji & Gallo, 2017; Nakatsuji

& Gallo, 2019). Одновременно, подобные исследования указывают на многофакторное происхождение большинства кожных заболеваний (Burns et al., 2019).

По локальному расположению кожного покрова и в зависимости от того является ли участок кожи влажным, жирным или сухим, можно говорить о преобладающих видах микроорганизмов на нем. На основании научных исследований образцов с более чем 20 участков кожи, основными бактериальными типами являются актинобактерии (51,8 %), фирмикуты (24,4 %), протеобактерии (16,5 %) и бактериоидеты (6,3 %), в то время как на все остальные типы приходится менее 1 % (Racine P. et al.,

Рисунок 3

Усредненный профиль бактериального сообщества микробиома кожи (Byrd, Belkaid & Segre, 2018; Lawrence, Long & Young, 2019; Fournière et al., 2020)



2020). Средний профиль бактериального сообщества представлен на Рисунке 3. Основными идентифицированными родами являются *Corynebacteria* (22,8 %, Actinobacteria), *Cutibacteria* (панее *Propionibacteria*) (23,0 %, Actinobacteria) и *Staphylococci* (16,8 %, Firmicutes). Также могут быть идентифицированы редкие типы бактерий, такие как цианобактерии (2,5 %), которые, вероятно, являются результатом взаимодействия с окружающей средой (Byrd, Belkaid & Segre, 2018; Lawrence, Long & Young, 2019; Fournière et al., 2020).

Численность каждой группы микроорганизмов находится в зависимости от характеристик соответствующего места обитания (части кожного покрова). Так липофильные виды, такие как *Cutibacterium acnes*, обнаруживаются на жирных участках кожи, тогда как стафилококки развиваются преимущественно во влажных местах (Burns et al., 2019). По локальному парциальному давлению кислорода анаэробные бактерии могут быть обнаружены глубоко в волосяном фолликуле, а аэробные бактерии локализованы во внешних слоях рогового слоя. Поверхность эпидермиса регулярно обновляется и не является благоприятной средой для микроорганизмов, при этом каждая отмершая клетка кожи уносит с собой в среднем около 30 бактерий (Feuilloley, 2018). Кожные бактерии имеют тенденцию развиваться на себуме, под поверхностным слоем кожи и особенно в кожных придатках, таких как: волосяные фолликулы, потовые железы и сальные железы. В результате на коже колонизируются 25 % всей бактериальной микрофлоры человека.

Анализируя информацию о дрожжевой и грибковой составляющей микрофлоры, установили, что в настоящий момент исследований в данной области проведено ограниченное количество. Удалось установить, что дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* является преобла-

дающим микроорганизмом на теле и руках, на стопах обнаружили *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* и *Epicoccum* (He & Jia, 2022). Общее количество идентифицированных видов микроорганизмов дрожжевой природы насчитывает порядка 17 видов *Malassezia*, в том числе *M.restricta*, *M.globosa* и *M.sympodialis*.

Кроме того, на коже присутствуют вирусы, их средняя популяция оценивается в 10^6 /см² (Foulongne et al, 2012). Кожный виром можно разделить на две группы: первую группу составляют бактериофаги, распространение которых совпадает с распространением бактерий их хозяина, вторую — различные представители эукариотических вирусов, в том числе Полиома, Папиллома и Цирковирсы. Важно отметить, что подобные вирусные заболевания тяжело диагностируются, особенно на начальном этапе, кога отсутствуют клинические проявления инфекции (Mayba, Gooderham & Cutan, 2017).

Взаимосвязь основных бактериальных заболеваний кожных покровов с нарушением микробиома

Микробиом кожи ежедневно подвергается стрессовым факторам окружающей среды, таким как: неблагоприятные температуры, влажность, солнце, загрязнение воздуха, выщелачиваемые ткани, лекарственные препараты, дезинфицирующие средства и косметические товары, которые могут вызывать дисбактериоз (изменение баланса микробиоты) и, следовательно, кожные заболевания (Burns et al., 2019).

Многочисленными исследованиями установлена роль пробиотиков для местного применения при различных состояниях кожи. Кожные заболевания, которые были

исследованы, включают атопический дерматит, себорейный дерматит, акне и реактивную кожу. Бактериальные штаммы, которые были исследованы и рассмотрены, включают *S.thermophilus*, *V.filiformis*, *E.faecalis*, *L.plantarum* , *B. longum* , *S. hominis* и *L.johnsonii*.

Атопический дерматит

Атопический дерматит (далее – АД) является распространенным заболеванием кожных покровов, которое, как полагают, связано с дефектами эпидермального барьера и иммунной дисрегуляцией. У лиц с атопическим дерматитом отмечают зуд, эритему и дерматитные бляшки, которые могут мокнуть, образовывать корочки или шелушиться (Tan-Lim et al., 2021; Blicharz et al., 2021). Хотя АД имеет сложную патофизиологию, считается, что заболевание развивается у лиц с генетической предрасположенностью, на которых действуют экзогенные факторы. Патофизиология АД обычно связана с потерей филагрина и изменениями кожного барьера, при этом у пациентов фиксируется как снижение способности экспрессировать определенные антимикробные пептиды, такие как кателицидины и β -дефензины (Nakatsuji et al, 2017; Zakiudin et al., 2023), так и увеличение их экспрессии (Leyden, Marples & Kligman, 1974; Allakhverdi, Comeau & Jessup, 2007; Kong et al., 2012; Datta et al., 2013; Olesen et al., 2019; Al-Smadi et al., 2023). Также наблюдаются изменения в микрофлоре кожи, например превышение золотистого стафилококка (Datta et al., 2013). Развитие *S. aureus* связывают с дисфункцией Т-клеток, снижением синтеза подобных пептидов (Datta et al., 2013), тяжелыми аллергическими реакциями и нарушением кожного барьера (Nakatsuji et al, 2016). Кроме того, было показано, что глубина проникновения *S. aureus* зависит как от антимикробных, так и от физических свойств дермы кожи, которые нарушаются при АД. Это указывает на то, что внешние факторы воздействия на микробиом кожи также способствуют патофизиологическому ответу. Местная терапия косметическими средствами, содержащими пробиотические микроорганизмы, способна скорректировать баланс микробиома при АД за счет устранения патогенных бактерий и поддержки полезных аутохтонных микроорганизмов. Например, было продемонстрировано, что комменсальные бактерии на нормальной коже человека, коагулазонегативные стафилококки, обеспечивают защиту от золотистого стафилококка за счет синтеза антимикробных пептидов (Nakatsuji et al, 2016; De Simoni et al., 2022). Если бы этот механизм можно было использовать, он мог бы стать потенциальным направлением терапии для людей с атопическим дерматитом. Влияние пробиотических культур на течение АД представлено в Таблице 1.

Таблица 1
Влияние пробиотических культур на течение атопического дерматита

Пробиотический штамм микроорганизма	Результаты применения
<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	Уменьшение воспаления, зуда и кожной сухости, повышение уровня филагрина в коже, уменьшение симптомов атопического дерматита (D'Elios et al, 2020; Fijan et al., 2023)
<i>Lactobacillus casei subsp. rhamnosus SP1</i>	Снижение выраженности симптомов атопического дерматита, уменьшение уровня иммуноглобулина Е (IgE) в крови, улучшение качества жизни пациентов (Kim, Ah & Yu, 2014)
<i>Bifidobacterium lactis HN019</i>	Уменьшение симптомов атопического дерматита, повышение уровня антиоксидантов в крови, улучшение качества жизни пациентов (Fang et al., 2021)
<i>Lactiplantibacillus plantarum CJLP133</i>	Уменьшение воспаления и зуда, улучшение качества жизни пациентов (Kim, Ah & Yu, 2014)

При атопическом дерматите и себорейном дерматите пробиотики для местного применения продемонстрировали способность повышать содержание церамидов в коже, уменьшать эритему, шелушение и зуд, а также снижать концентрацию патогенного золотистого стафилококка.

Несмотря на то, что все эти бактерии являются комменсальными, не было определено механизма, объясняющего наблюдаемые клинические улучшения (Nakatsuji et al, 2017; Datta et al., 2013; Olesen et al., 2019). Способность пробиотиков снижать концентрацию патогенных бактерий, вероятно, связана с антагонизмом видов, наблюдаемым in vitro (Allakhverdi et al., 2007; Kong et al., 2013). Поскольку атопический дерматит представляет собой кожное заболевание, связанное с измененной бактериальной флорой кожи и высокой концентрацией *S. aureus* и, как следствие, с нарушением иммунной дисфункции и нарушением кожного барьера, вполне вероятно, что восстановление «нормальной» микрофлоры могло бы облегчить наблюдаемые кожные симптомы, подобно временным улучшениям, наблюдаемым при коротких курсах перорального приема антибиотиков.

Акне

Нарушение регуляции как врожденной, так и адаптивной иммунной системы связано с патогенезом акне. Было показано, что локальная активация воспалительных ци-

токинов, таких как TNF- α , IL-1B и IL-8, способствует развитию акне за счет активации толл-подобных рецепторов и CD14 пропионибактериями и липополисахаридами (Kong et al., 2013). *Propionibacterium* также может запускать адаптивную иммунную систему через клетки Th1 и гуморальный иммунитет. Были попытки лечения акне с помощью антибиотиков, но они не увенчались успехом и были связаны с обширным перечнем побочных эффектов (Nakatsuji et al., 2016).

Предполагаемым патогеном, ответственным за возникновение и развитие акне, считается *Propionibacterium* — комменсальный микроорганизм здоровых людей. Его присутствие на коже само по себе не может полностью объяснить развитие акне. Определено, что штаммы *Propionibacterium*, находящиеся на здоровой коже и коже с акне, достаточно схожи. Однако в исследовании (Fitz-Gibbon et al., 2013) было показано, что два штамма, риботип 4 и риботип 5, присутствуют только у пациентов с акне и, возможно, именно они могут играть роль в патогенезе по неизвестному на данный момент времени механизму.

В ряде исследований показан положительный эффект ряда пробиотиков (*L.acidophilus*, *L.delbrueckii* и *B.bifidum*) на микробиом кожи. В работе (Fitz-Gibbon S. & et al., 2013) приведены результаты использования пероральных пробиотиков для лечения акне. Пробиотик содержал комбинацию *L.acidophilus*, *L.delbrueckii* и *B.bifidum*, включали *L.plantarum* и бесклеточный супернатант *E.faecalis*. Комбинированная терапия (совместный прием пробиотика и антибиотика) позволила значительно уменьшить количество поражений по сравнению другими когортами пациентов, принимающих только антибиотик и только пробиотиками. Хотя механизм действия еще полностью изучен, наблюдаемый эффект может быть связан с улучшением нарушенной регуляции врожденной и адаптивной иммунной системы пробиотиками. В работах (Fox et al., 2016; Dréno, 2017; Fusco et al., 2023) у лиц с акне, получавших местное лечение пробиотиками *L.plantarum* и бесклеточный супернатант *E.faecalis*, наблюдалось снижение концентрации поражений, эритемы и количества патогенных бактерий с улучшением состояния кожного барьера.

Таким образом, анализируя пробиотики, постбиотики и их эффект, можно сказать, что акне отличается чрезмерным ростом патогенных бактерий и основой терапии часто являются антибиотики, пробиотики могут восстановить более желательную микрофлору для уменьшения поражений акне без системных побочных эффектов.

Псориаз

Псориаз является хроническим воспалительным заболеванием кожи, которое также чаще проявляется у пациентов с генетической предрасположенностью на фоне воздействия экзогенных факторов. Существуют различные подтипы псориаза, но все они характеризуются эритематозными и часто зудящими бляшками (Rendon & Schäkel, 2019; Celoria et al., 2023). Установлено, что псориаз преимущественно вызван неадекватной активацией кожной иммунной системы против предполагаемого патогена или собственной микрофлоры (Weyrich et al., 2016; Bjerre et al., 2021). По сравнению с пациентами, не страдающими псориазом, кожная флора больных характеризуется присутствием *Propionibacterium* и *Actinobacteria* в более низких концентрациях, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Acidobacteria*, *Schlegelella*, *Streptococcaceae*, *Rhodobacteraceae*, *Campylobacteraceae* и *Moraxellaceae* присутствуют, наоборот, в более высоких концентрациях (van Rensburg et al., 2015; Rather et al., 2018; Buhaş et al., 2023). Кроме того, снижение популяции таких бактерий, как *Propionibacterium acnes* может вызвать определенный аутоиммунный ответ. Это связано с тем, что присутствие этих бактерий обычно способствует Th2-опосредованному пути ответа, что в свою очередь подавляет Th1-ответ, связанный с аутоиммунной активностью.

Существует исследование на животных, в котором свою эффективность против псориаза показал этанольный экстракт *L.casei* при сравнении с клобетазолом, являющимся до недавнего времени стандартным препаратом для лечения (Takahashi & Gallo, 2017). Таким образом, особенности дисбиоза при псориазе были установлены, что в дальнейшем послужит основой для местной целенаправленной коррекции микробиома.

Розацеа

Розацеа — это хроническое воспалительное заболевание кожи, которое в основном поражает щеки, нос, подбородок и лоб. Оно характеризуется эритемой, папулами, пустулами и гиперемией. Также может возникать гипертрофия сальных желез, обычно в носу, известная как ринофима. Пациенты с розацеа демонстрируют сверхэкспрессию толл-подобного рецептора 2 (TLR2) в эпидермисе, что позволяет наблюдать усиленный воспалительный ответ. Экспрессия TLR2 приводит к аномальной выработке кателицидина, повышенной экспрессии и активности сериновой протеазы калликреина (Lazaridou et al., 2011; Yuan et al., 2020). Хотя эти наблюдаемые особенности могут быть связаны с локальными изменениями в микробиоме за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов. В настоящее время установлены только причины возникновения

данного заболевания. Розацеа была связана с измененными концентрациями *Helicobacter pylori*, *S. epidermidis*, *Chlamydia pneumonia*, *Bacillus oleroniorum* и наличием клещей *Demodex*. Недавние исследования предполагают связь между избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике и розацеа (D'Elios et al., 2020). При этом известно о случае розацеа кожи головы и глаз, который был успешно вылечен с помощью комбинации доксициклина и пероральной пробиотической терапии (D'Elios et al., 2020). Положительный результат основан на воздействии на патогенные бактерии с помощью доксициклина при одновременном развитии комменсальных бактерий за счет пробиотической терапии. Вышеуказанные примеры и исследования позволяют сделать вывод о положительном влиянии пробиотических биопрепаратов различного назначения (местного, с общим действием) на кожу при патологических заболеваниях.

Стоит отметить, что проведены исследования, в которых местные пробиотики и постбиотики оказали положительный эффект на кожу пожилых людей и пациентов с реактивной кожей. У пожилых людей *S. thermophilus* способствовал выработке церамидов и улучшению увлажнения кожи. У пациентов с реактивной кожей экстракт *B. longum* снижал ее чувствительность и улучшал устойчивость к физическим манипуляциям. Определено, что местная пробиотическая терапия не только оказывает положительное действие, но и не приводит к вторичным изменениям кожи при приобретенных патологических состояниях (Weyrich et al., 2015).

Основные методы коррекции микробиома кожи с использованием пробиотиков

Учитывая природы и механизмы возникновения и развития заболеваний кожи, перечисленных выше, можно сформировать следующие рекомендации для реализации методов целенаправленной коррекции микробиома кожи косметическими средствами, содержащими пробиотические микроорганизмы в жизнеспособном состоянии и/или их метаболиты:

- (1) комбинационная терапия местными пробиотическими средствами совместно с антибиотиками;
- (2) монотерапия местными пробиотическими средствами;
- (3) комбинация местной пробиотической терапии с пероральной пробиотической терапией.

Безусловно, для лечения некоторых из вышеупомянутых кожных заболеваний необходимо применение антибиотиков (Wallen-Russell et al., 2023). Этот подход не лишен побочных эффектов, таких как головокружение, вялость, головные боли и светочувствительность. Кроме того, влияние постоянной антибактериальной терапии на микробиом кишечника и, как следствие, на патоло-

гические состояния кожи недооценивается. Хорошо известно, что антибиотикотерапия имеет как краткосрочные, так и долгосрочные последствия для микробиома кишечника, а его полное восстановление по последним данным происходит в течение 24 месяцев.

Исследования коллег из Сингапура выявили важность установления соответствующего иммунного ответа на механизмы динамики микробного сообщества в модуляции микробиома кожи (Knackstedt R., Knackstedt T. & Gatherwright, 2020). Некоторые представители условно-патогенной микрофлоры, описанные нами выше, связаны с патогенезом заболеваний, при этом предполагается, что сложные взаимоотношения между микроорганизмами внутри консорциумов микробиома кожи позволяют модулировать реакцию хозяина посредством связи с кератиноцитами, специализированными иммунными клетками и адипоцитами, улучшая здоровье кожи и барьерную функцию. Подобное более глубокое понимание биоактивных веществ микробиоты кожи привело к появлению новых биотерапевтических подходов, нацеленных на микроокружение поверхности кожи для лечения соответствующих заболеваний.

Колебания микробиома кожи, либо из-за индивидуальных факторов, либо из-за факторов окружающей среды, могут привести к болезненным состояниям на уровне кожи, начиная от воспалительных состояний и заканчивая инфекциями. Недавние исследования коллег из Кливленда (США) показали возможные дозы пробиотических средств местного назначения и схемы применения (Ong et al., 2019). Исследования пробиотических средств проводили на ранах различного происхождения, поскольку раны по своей природе связаны с нарушениями местной микрофлоры из-за травм и активации иммунных реакций, а добавление пробиотиков местного действия может быть средством предотвращения инфекции, регулирования воспаления и потенциально ускорения заживления.

Проанализировав все вышеуказанные источники были выявлены примерные режимы дозирования и схем применения пробиотических препаратов с упором на разработку предлагаемых алгоритмов лечения и поддержку их терапевтического потенциала. Данные представлены в Таблице 2.

Таким образом доза используемых пробиотических средств варьирует от 102÷108 КОЕ/мл, максимальный цикл применения 22 дня, кроме того, используются фракции пробиотиков, такие как активные пептиды. Поскольку все рассмотренные нами кожные заболевания связаны с нарушениями микрофлоры, а антибактериальная терапия может иметь краткосрочный успех, долгосрочное воздействие местными пробиотическими препаратами имеет явные перспективы. Местные

Таблица 2
Режимы дозирования и схемы применения пробиотических препаратов при лечении и профилактике кожных заболеваний.

Используемый пробиотик	Доза, схема применения (при наличии)	Зафиксированное действие	Источник
<i>L. plantarum</i>	2÷3×10 ² КОЕ, однократно при возникновении воспаления	улучшает восстановление тканей, фагоцитоз, апоптоз ороговевших слоев	Twetman, Pedersen, & Yucel-Lindberg (2018), Fusco et al., 2023
<i>Kefir with Leuconostoc spp., Lactobacillus lactis, Acetobacter spp., Saccharomyces cerevisiae, Kluyveromyces marxianus, and K. lactis</i>	Не отражены	улучшает заживление ран, определяемое размером и гистологией, грануляцию и неоваскуляризацию	Musthaq, Mazuy, & Jakus (2018)
<i>L. plantarum</i>	10 % мазь, содержащая протеиновую фракцию пробиотиков	Подавляет рост золотистого стафилококка, усиливает выработку цитокинов и хемокинов, миграцию кератиноцитов	Oryan, Jalili, Kamali, Nikahval (2018)
<i>S. cerevisiae</i>	10 ⁷ КОЕ, ежедневно в течение 22 дней	Улучшение состояния кожи, заживление ран	Twetman, Pedersen, Yucel-Lindberg (2018)
<i>L. reuteri</i>	3×10 ⁸ КОЕ, в течение 8 дней	влияние на матриксные металлопротеиназы и местные интерфероны	Ong et al. (2019)
Лактобактерии видов: <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i>	Активные пептидные компоненты смеси пробиотиков, дозы не отражены	уменьшает продолжительность эритемы и отека	Zoccali et al. (2016)

пробиотики позволяют восстановить и сбалансировать микробиом. Наиболее эффективная стратегия лечения может включать комбинацию местной и пероральной терапии. Для ее реализации требуются инновационные разработки в области технологий производства косметических средств, содержащих научно обоснованный качественный и количественный состав высокоактивных жизнеспособных штаммов молочнокислых бактерий и бифидобактерий, для лечения и профилактики различных кожных заболеваний.

Необходимо отметить, что детальный анализ рынка косметических средств с профилактическим или лечебным эффектом в Российской Федерации выявил высокий спрос на подобные средства и довольно низкое предложение (Савинова, Белькова, Семёнова, & Рычкова, 2022). Такие данные связаны не только с существующей санкционной и геополитической обстановкой, но и с технологическими аспектами получения и использования продукции. Из-за сложности поддержания стерильности косметической продукции после вскрытия создание косметических средств с живыми лакто- бифидобактериями затруднительно для производителей. По этой причине большинство

косметических средств с «пробиотиками» живых клеток не содержат, в составе представлены лизаты или метаболиты микроорганизмов. В этой связи разработка инновационных технологий производства косметических средств с жизнеспособными пробиотическими микроорганизмами актуальна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель исследования заключалась в проведении критического теоретического анализа научной литературы для выявления зависимости возникновения, течения заболеваний кожи и подкожной клетчатки от состава микробиома кожи, для систематизации существующих подходов коррекции микробиома кожи при заболеваниях, в том числе воспалительного характера, с помощью пробиотических микроорганизмов и определении перспективных направлений научных исследований и технологического стека. Микробиом кожи индивидуален и ежедневно меняется в ответ на экзогенные и эндогенные воздействия. Для некоторых кожных заболеваний, таких как псориаз или атопический дерматит, не всегда очевидно, какое поражение стимулировало преоблада-

ние патогенных бактерий и последующую циклическую реакцию воспаления и заболевания. Полученные результаты, свидетельствуют о том, что использование пробиотических микроорганизмов в составе местной косметической терапии является перспективным направлением, при этом на рынке представлены преимущественно средства с использованием метаболитов или лизатов пробиотических микроорганизмов, что не позволяет достигнуть желаемого устойчивого эффекта. Сфера применения полученных результатов определена исходя из поставленных целей и задач, и включает: косметические средства для повседневного ухода, косметические средства с профилактическим эффектом и пробиотические биопрепараты с лечебным действием. Дальнейшие направления исследований по теме включают скрининг пробиотических микроорганизмов, наиболее подходящих для лечения и профилактики вышеописанных заболеваний, в том числе бактериоциногенных штаммов молочнокислых бактерий, детальный подбор рецептуры основы косметического средства,

позволяющего сохранять пробиотические микроорганизмы в жизнеспособном состоянии, разработка технологии получения и хранения инновационных косметических средств.

ВКЛАД АВТОРОВ

Каночкина М. С.: концептуализация, методология, проведение исследования, ресурсы, создание рукописи и её редактирование, руководство исследованием, администрирование проекта.

Вольнова Е. Р.: методология, проведение исследования, создание рукописи и её редактирование, руководство исследованием.

Бакаева К.В.: проведение исследования, верификация данных, формальный анализ, создание черновика рукописи, визуализация.

ЛИТЕРАТУРА

- Борисенко, Е. А., & Солдатова, С. Ю. (2018). Фармакологическое действие компонентов ромашки аптечной и ее использование в косметических средствах. В *Биотехнология и продукты биоорганического синтеза* (с.135–140).
- Borisenko, E. A., & Soldatova, S. Yu. (2018). Pharmacological effect of chamomile components and its use in cosmetics. In *Biotechnology and bioorganic synthesis products* (pp. 135–140). (In Russ.)
- Вольнова, Е. Р., & Солдатова, С. Ю. (2018). Экстракты зверобоя (*hypericum*) как активный компонент в составе косметических средств. В *Биотехнология и продукты биоорганического синтеза* (с.155–160).
- Volnova, E. R., & Soldatova, S. Yu. (2018). Extracts of St. John's wort (*hypericum*) as an active ingredient in cosmetics. In *Biotechnology and bioorganic synthesis products* (pp. 155–160). (In Russ.)
- Савинова, Ю. С., Белькова, Н. Л., Семёнова, Н. В., & Рычкова, Л. В. (2022). История, современные направления и перспективы развития про- и пребиотических препаратов в России и за рубежом. *Acta Biomedica Scientifica*, 7(5–1), 211–227. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-1.23>
- Savinova Yu.S., Belkova N.L., Semenova N.V., Rychkova L.V. (2022) History, modern trends and prospects for the development of pro- and prebiotic drugs in Russia and abroad. *Actabiomedica Scientifica*. 7(5–1): 211–227. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-1.23> (In Russ.)
- Тихонова, Е. В., & Шленская, Н. М. (2021). Обзор предметного поля как метод синтеза научных данных. *Хранение и переработка сельхозсырья*, (3), 11–25. <https://doi.org/10.36107/spfp.2021.257>
- Tikhonova, E. V., & Shlenskaya, N. M. (2021). A review of the subject field as a method for synthesizing scientific data. *Storage and Processing of Agricultural Raw Materials*, (3), 11–25. <https://doi.org/10.36107/spfp.2021.257> (In Russ.)
- Ушакова, Е. С., & Солдатова, С. Ю. (2017). Современные гелеобразующие ингредиенты для косметической отрасли. В *Общеуниверситетская студенческая конференция студентов и молодых ученых "День науки"* (с. 271–276).
- Ushakova, E. S., & Soldatova, S. Yu. (2017). Modern gel-forming ingredients for the cosmetic industry. In *University-wide student conference of students and young scientists «Science Day»* (pp. 271–276). (In Russ.)
- Allakhverdi, Z., Comeau, M. R., & Jessup, H. K. (2007). Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *Journal of Experimental Medicine*, 204, 253.
- Allhorn, M., Arve, S., Brüggemann, H., & Lood, R. (2016). A novel enzyme with antioxidant capacity produced by the ubiquitous skin colonizer *Propionibacterium acnes*. *Scientific Reports*, 6, 36412. <https://doi.org/10.1038/srep36412>
- Al-Smadi, K., Leite-Silva, V. R., Filho, N. A., Lopes, P. S., & Mohammed, Y. (2023). Innovative Approaches for Maintaining and Enhancing Skin Health and Managing Skin Diseases through Microbiome-Targeted Strategies. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(12), 1698. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121698>

- Barnard, E., Shi, B., Kang, D., Craft, N., & Li, H. (2016). The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Scientific Reports*, 6, 39491. <https://doi.org/10.1038/srep39491>
- Bjerre, R. D., Holm, J. B., Palleja, A., Sølberg, J., Skov, L., & Johansen, J. D. (2021). Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus. *BMC Microbiology*, 21(1), 256. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02302-2>
- Blicharz, L., Rudnicka, L., Czuwara, J., Waśkiel-Burnat, A., Goldust, M., Olszewska, M., & Samochocki, Z. (2021). The influence of microbiome dysbiosis and bacterial biofilms on epidermal barrier function in atopic dermatitis—An update. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8403. <https://doi.org/10.3390/ijms22168403>
- Burns, E. M., Ahmed, H., Isedeh, P. N., Kohli, I., Van Der Pol, W., Shaheen, A., Muzaffar, A. F., Al-Sadek, C., Foy, T. M., Abdelgawwad, M. S., Huda, S., Lim, H. W., Hamzavi, I., Bae, S., Morrow, C. D., Elmets, C. A., & Yusuf, N. (2019). Ultraviolet radiation, both UVA and UVB, influences the composition of the skin microbiome. *Experimental Dermatology*, 28(2), 136–141. <https://doi.org/10.1111/exd.13854>
- Buhaş, M. C., Candrea, R., Gavrilăş, L. I., Miere, D., Tătaru, A., Boca, A., & Căţinean, A. (2023). Transforming Psoriasis Care: Probiotics and Prebiotics as Novel Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 11225. <https://doi.org/10.3390/ijms241311225>
- Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature reviews. Microbiology*, 16(3), 143–155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
- Carmona-Cruz, S., Orozco-Covarrubias, L., & Sáez-de-Ocariz, M. (2022). The human skin microbiome in selected cutaneous diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 834135. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834135>
- Celoria, V., Rosset, F., Pala, V., Dapavo, P., Ribero, S., Quaglino, P., & Mastorino, L. (2023). The skin microbiome and its role in psoriasis: A review. *Psoriasis (Auckland, N.Z.)*, 13, 71–78. <https://doi.org/10.2147/PTT.S328439>
- Chen, Y., Knight, R., & Gallo, R. L. (2023). Evolving approaches to profiling the microbiome in skin disease. *Frontiers in Immunology*, 14, 1151527. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151527>
- Chng, K. R., Tay, A. S., Li, C., Ng, A. H., Wang, J., Suri, B. K., Matta, S. A., McGovern, N., Janela, B., Wong, X. F., Sio, Y. Y., Au, B. V., Wilm, A., De Sessions, P. F., Lim, T. C., Tang, M. B., Ginhoux, F., Connolly, J. E., Lane, E. B., Chew, F. T., Common, J. E., & Nagarajan, N. (2016). Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nature Microbiology*, 1(9), 16106. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.106>
- Coppola, S., Avagliano, C., Sacchi, A., Laneri, S., Calignano, A., Voto, L., Luzzetti, A., & Berni Canani, R. (2022) Potential clinical applications of the postbiotic butyrate in human skin diseases. *Molecules*, 27(6), 1849. <https://doi.org/10.3390/molecules27061849>
- Datta, A., Alexander, R., Sulikowski, M. G., Nicholson, A. G., Maher, T. M., Scotton, C. J., & Chambers, R. C. (2013). Evidence for a functional thymic stromal lymphopoietin signaling axis in fibrotic lung disease. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 191(9), 4867–4879. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300588>
- D'Elíos, S., Trambusti, I., Verducci, E., Ferrante, G., Rosati, S., Marseglia, G. L., Drago, L., & Peroni, D. G. (2020). Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 31 Suppl 26, 43–45. <https://doi.org/10.1111/pai.13364>
- Doré, J., & Blottière, H. (2015). The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health. *Current Opinion in Biotechnology*, 32, 195–199. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.01.002>
- De Simoni, E., Rizzetto, G., Molinelli, E., Lucarini, G., Mattioli-Belmonte, M., Capodaglio, I., Ferretti, G., Bacchetti, T., Offidani, A., & Simonetti, O. (2022). Metabolic comorbidities in pediatric atopic dermatitis: A narrative review. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(1), 2. <https://doi.org/10.3390/life13010002>
- Dréno B. (2017). What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 31 Suppl 5, 8–12. <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>
- Dréno, B. (2019). The microbiome, a new target for ecobiology in dermatology. *European Journal of Dermatology*, 29(S1), 15–18. <https://doi.org/10.1684/ejd.2019.3535>
- Fang, Z., Li, L., Zhang, H., Zhao, J., Lu, W., & Chen, W. (2021). Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Frontiers in Immunology*, 12, 720393. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720393>
- Feuilloley M. G. J. (2018). Antidromic neurogenic activity and cutaneous bacterial flora. *Seminars in Immunopathology*, 40(3), 281–289. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0671-3>
- Fijan, S., Kolč, N., Hrašovec, M., Jamtvedt, G., Pogačar, M. Š., Mičetić Turk, D., & Maver, U. (2023). Single-strain probiotic lactobacilli for the treatment of atopic dermatitis in children: A systematic review and meta-analysis. *Pharmaceutics*, 15(4), 1256. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041256>
- Fitz-Gibbon, S., Tomida, S., Chiu, B. H., Nguyen, L., Du, C., Liu, M., Elashoff, D., Erfe, M. C., Loncaric, A., Kim, J., Modlin, R. L., Miller, J. F., Sodergren, E., Craft, N., Weinstock, G. M., & Li, H. (2013). Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *The Journal of Investigative Dermatology*, 133(9), 2152–2160. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.21>
- Foulongne, V., Sauvage, V., Hebert, C., Dereure, O., Cheval, J., Gouilh, M. A., Pariente, K., Segondy, M., Burguière, A.,

- Manuguerra, J. C., Caro, V., & Eloit, M. (2012). Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS one*, 7(6), e38499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038499>
- Fournière, M., Latire, T., Souak, D., Feuilloley, M. G. J., & Bedoux, G. (2020). *Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes*: Two major sentinels of skin microbiota and the influence of cosmetics. *Microorganisms*, 8(11), 1752. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111752>
- Fox, L., Csongradi, C., Aucamp, M., du Plessis, J., & Gerber, M. (2016). Treatment modalities for acne. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(8), 1063. <https://doi.org/10.3390/molecules21081063>
- Fusco, A., Perfetto, B., Savio, V., Chiaromonte, A., Torelli, G., Donnarumma, G., & Baroni, A. (2023). Regulatory ability of *Lactiplantibacillus plantarum* on human skin health by counteracting in vitro *Malassezia furfur* effects. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 9(12), 1153. <https://doi.org/10.3390/jof9121153>
- Ghosh, A., & Panda, S. (2023). Cutaneous dysbiosis and dermatophytosis: The unexplored link. *Indian Journal of Dermatology*, 68(5), 508–514. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_828_23
- Hannigan, G. D., Meisel, J. S., Tyldsley, A. S., Zheng, Q., Hodkinson, B. P., SanMiguel, A. J., Minot, S., Bushman, F. D., & Grice, E. A. (2015). The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *mBio*, 6(5), e01578–15. <https://doi.org/10.1128/mBio.01578-15>
- He, J., & Jia, Y. (2022). Application of omics technologies in dermatological research and skin management. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(2), 451–460. <https://doi.org/10.1111/jocd.14100>
- Jung, G. W., Tse, J. E., Guiha, I., & Rao, J. (2013). Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 17(2), 114–122. <https://doi.org/10.2310/7750.2012.12026>
- Kim, S. O., Ah, Y. M., Yu, Y. M., Choi, K. H., Shin, W. G., & Lee, J. Y. (2014). Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 113(2), 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.05.021>
- Knackstedt, R., Knackstedt, T., & Gatherwright, J. (2020). The role of topical probiotics on wound healing: A review of animal and human studies. *International Wound Journal*, 17(6), 1687–1694. <https://doi.org/10.1111/iwj.13451>
- Kobayashi, T., Glatz, M., Horiuchi, K., Kawasaki, H., Akiyama, H., Kaplan, D. H., Kong, H. H., Amagai, M., & Nagao, K. (2015). Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*, 42(4), 756–766. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.014>
- Koh, L. F., Ong, R. Y., & Common, J. E. (2022). Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergology International : Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, 71(1), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.11.001>
- Kong, H. H., Oh, J., Deming, C., Conlan, S., Grice, E. A., Beatson, M. A., Nomicos, E., Polley, E. C., Komarow, H. D., NISC Comparative Sequence Program, Murray, P. R., Turner, M. L., & Segre, J. A. (2012). Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research*, 22(5), 850–859. <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>
- Lawrence, K. P., Long, P. F., & Young, A. R. (2018). Mycosporine-like amino acids for skin photoprotection. *Current Medicinal Chemistry*, 25(40), 5512–5527. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170529124237>
- Lazaridou, E., Giannopoulou, C., Fotiadou, C., Vakirlis, E., Trigoni, A., & Ioannides, D. (2011). The potential role of microorganisms in the development of rosacea. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 9(1), 21–25. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07513.x>
- Lee, H. J., & Kim, M. (2022). Skin barrier function and the microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13071. <https://doi.org/10.3390/ijms232113071>
- Leyden, J. J., Marples, R. R., & Kligman, A. M. (1974). *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *The British Journal of Dermatology*, 90(5), 525–530. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x>
- Lomholt, H. B., Scholz, C. F. P., Brüggemann, H., Tettelin, H., & Kilian, M. (2017). A comparative study of *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* clones from acne patients and healthy controls. *Anaerobe*, 47, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.04.006>
- Mahmud, M. R., Akter, S., Tamanna, S. K., Mazumder, L., Esti, I. Z., Banerjee, S., Akter, S., Hasan, M. R., Acharjee, M., Hossain, M. S., & Pirttilä, A. M. (2022). Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*, 14(1), 2096995. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2096995>
- Mayba, J. N., & Gooderham, M. J. (2017). Review of atopic dermatitis and topical therapies. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 21(3), 227–236. <https://doi.org/10.1177/1203475416685077>
- Moissl-Eichinger, C., Pausan, M., Taffner, J., Berg, G., Bang, C., & Schmitz, R. A. (2018). Archaea Are Interactive Components of Complex Microbiomes. *Trends in Microbiology*, 26(1), 70–85. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.004>
- Musthaq, S., Mazuy, A., & Jakus, J. (2018). The microbiome in dermatology. *Clinics in dermatology*, 36(3), 390–398. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.03.012>

- Myles, I. A., Williams, K. W., Reckhow, J. D., Jammeh, M. L., Pincus, N. B., Sastalla, I., Saleem, D., Stone, K. D., & Datta, S. K. (2016). Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI insight*, 1(10), e86955. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.86955>
- Nakatsuji, T., Chen, T. H., Two, A. M., Chun, K. A., Narala, S., Geha, R. S., Hata, T. R., & Gallo, R. L. (2016). *Staphylococcus aureus* Exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *The Journal of Investigative Dermatology*, 136(11), 2192–2200. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.05.127>
- Nakatsuji, T., Chen, T. H., Narala, S., Chun, K. A., Two, A. M., Yun, T., Shafiq, F., Kotol, P. F., Bouslimani, A., Melnik, A. V., Latif, H., Kim, J. N., Lockhart, A., Artis, K., David, G., Taylor, P., Streib, J., Dorrestein, P. C., Grier, A., Gill, S. R., Zengler, K., Hata, T. R., Leung, D. Y., & Gallo, R. L. (2017). Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Science Translational Medicine*, 9(378), eaah4680. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>
- Nakatsuji, T., & Gallo, R. L. (2019). The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 122(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.003>
- Olesen, C. M., Fuchs, C. S. K., Philipsen, P. A., Hædersdal, M., Agner, T., & Clausen, M.-L. (2019). Advancement through epidermis using tape stripping technique and Reflectance Confocal Microscopy. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48698-w>
- Ong, J. S., Taylor, T. D., Yong, C. C., Khoo, B. Y., Sasidharan, S., Choi, S. B., Ohno, H., & Liong, M. T. (2020). *Lactobacillus plantarum* USM8613 aids in wound healing and suppresses *staphylococcus aureus* infection at wound sites. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12(1), 125–137. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9505-9>
- Oryan, A., Jalili, M., Kamali, A., & Nikahval, B. (2018). The concurrent use of probiotic microorganism and collagen hydrogel/scaffold enhances burn wound healing: An in vivo evaluation. *Burns : Journal of the International Society for Burn Injuries*, 44(7), 1775–1786. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.05.016>
- Paller, A. S., Kong, H. H., Seed, P., Naik, S., Scharschmidt, T. C., Gallo, R. L., Luger, T., & Irvine, A. D. (2019). The microbiome in patients with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(1), 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>
- Perez Perez, G. I., Gao, Z., Jourdain, R., Ramirez, J., Gany, F., Clavaud, C., Demaude, J., Breton, L., & Blaser, M. J. (2016). Body site is a more determinant factor than human population diversity in the healthy skin microbiome. *PLoS One*, 11(4), e0151990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151990>
- Racine, P., Janvier, X., Clabaut, M., Catovic, C., Souak, D., Boukerb, A. M., Groboillot, A., Konto-Ghiorgi, Y., Duclairioir-Poc, C., & Lesouhaitier, O. (2020). Dialog between skin and its microbiota: Emergence of "Cutaneous Bacterial Endocrinology". *Experimental Dermatology*, 29, 790–800. <https://doi.org/10.1111/exd.14158>
- Rather, I. A., Bajpai, V. K., Huh, Y. S., Han, Y. K., Bhat, E. A., Lim, J., Paek, W. K., & Park, Y. H. (2018). Probiotic *Lactobacillus sakei* proBio-65 Extract Ameliorates the Severity of Imiquimod Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1021. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01021>
- Rendon, A., & Schäkel, K. (2019). Psoriasis pathogenesis and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
- van Rensburg, J. J., Lin, H., Gao, X., Toh, E., Fortney, K. R., Ellinger, S., Zwickl, B., Janowicz, D. M., Katz, B. P., Nelson, D. E., Dong, Q., & Spinola, S. M. (2015). The Human Skin Microbiome Associates with the Outcome of and Is Influenced by Bacterial Infection. *mBio*, 6(5), e01315–15. <https://doi.org/10.1128/mbio.01315-15>
- Smythe, P., & Wilkinson, H. N. (2023). The skin microbiome: Current landscape and future opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3950. <https://doi.org/10.3390/ijms24043950>
- Takahashi, T., & Gallo, R. L. (2017). The critical and multifunctional roles of antimicrobial peptides in dermatology. *Dermatologic Clinics*, 35(1), 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.07.006>
- Tan-Lim, C. S. C., Esteban-Ipac, N. A. R., Recto, M. S. T., Castor, M. A. R., Casis-Hao, R. J., & Nano, A. L. M. (2021). Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 32(6), 1255–1270. <https://doi.org/10.1111/pai.13514>
- Twetman, S., Pedersen, A. M. L., & Yucel-Lindberg, T. (2018). Probiotic supplements containing *Lactobacillus reuteri* does not affect the levels of matrix metalloproteinases and interferons in oral wound healing. *BMC Research Notes*, 11(1), 759. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3873-9>
- Yuan, C., Ma, Y., Wang, Y., Wang, X., Qian, C., Hocquet, D., Zheng, S., Mac-Mary, S., & Humbert, P. (2020). Rosacea is associated with conjoined interactions between physical barrier of the skin and microorganisms: A pilot study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(9), e23363. <https://doi.org/10.1002/jcla.23363>
- Wallen-Russell, C., Pearlman, N., Wallen-Russell, S., Cretoiu, D., Thompson, D. C., & Voinea, S. C. (2023). A catastrophic biodiversity loss in the environment is being replicated on the skin microbiome: Is this a major contributor to the chronic disease epidemic? *Microorganisms*, 11(11), 2784. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11112784>
- Wang, L., Clavaud, C., Bar-Hen, A., Cui, M., Gao, J., Liu, Y., Liu, C., Shibagaki, N., Guéniche, A., Jourdain, R., Lan, K., Zhang, C., Altmeyer, R., & Breton, L. (2015). Characterization of the major

- bacterial-fungal populations colonizing dandruff scalps in Shanghai, China, shows microbial disequilibrium. *Experimental Dermatology*, 24(5), 398–400. <https://doi.org/10.1111/exd.12684>
- Weyrich, L. S., Dixit, S., Farrer, A. G., Cooper, A. J., & Cooper, A. J. (2015). The skin microbiome: Associations between altered microbial communities and disease. *The Australasian Journal of Dermatology*, 56(4), 268–274. <https://doi.org/10.1111/ajd.12253>
- Williams, M. R., Nakatsuji, T., & Gallo, R. L. (2017). *Staphylococcus aureus*: Master manipulator of the skin. *Cell Host & Microbe*, 22(5), 579–581. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.015>
- Zakiudin, D. P., Rø, A. D. B., Videm, V., Øien, T., & Simpson, M. R. (2023). Systemic inflammatory proteins in offspring following maternal probiotic supplementation for atopic dermatitis prevention. *Clinical and molecular allergy : CMA*, 21(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12948-023-00186-3>
- Zhai, W., Huang, Y., Zhang, X., Fei, W., Chang, Y., Cheng, S., Zhou, Y., Gao, J., Tang, X., Zhang, X., & Yang, S. (2018). Profile of the skin microbiota in a healthy Chinese population. *The Journal of Dermatology*, 45(11), 1289–1300. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14594>
- Zoccali, G., Cinque, B., La Torre, C., Lombardi, F., Palumbo, P., Romano, L., Mattei, A., Orsini, G., Cifone, M. G., & Giuliani, M. (2016). Improving the outcome of fractional CO2 laser resurfacing using a probiotic skin cream: Preliminary clinical evaluation. *Lasers in Medical Science*, 31(8), 1607–1611. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2024-6>